# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТИЕНАМ 500 mg/500 mg прах за инфузионен разтвор

TIENAM 500 mg/500 mg powder for solution for infusion

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа имипенем монохидрат (imipenem monohydrate), еквивалентен на 500 mg имипснсм, безводен, и циластатин натрий (cilastatin sodium), еквивалентен на 500 mg циластатин.

Помощно вещество с известно действие:

Всеки флакон съдържа 37,6 mg (1,6 mmol) натрий (като бикарбонат).

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор.

Бял до светложълт прах.

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

ТИЕНАМ е показан за лечение на следните инфекции при възрастни и деца на възраст 1 година и по-големи (вж. точки 4.4 и 5.1):

* усложнени интра-абдоминални инфекции;
* тежки пневмонии, включително нозокомиална пневмония и пневмония при апаратна вентилация;
* инфекции по време на и след раждане;
* усложнени инфекции на пикочните пътища;
* усложнени инфекции на кожата и меките тъкани.

ТИЕНАМ може да се използва в лечението на пациенти с неутропения и фебрилитет, за които се подозира, че се дължат на бактериална инфекция.

Лечение на пациенти с бактериемия, развила се във връзка с или за която се се предполага, че е свързана с всяка от изброените по-горе инфекции.

Трябва да се вземат предвид официалните препоръки за правилна употреба на антибактериапни средства.

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

Препоръките за дозировката на ТИЕНАМ са за количеството имипенем/циластатин, което следва да се приложи.

Дневната доза ТИЕНАМ трябва да се определя в зависимост от типа на инфекцията и да се прилага разделена на равни дози в зависимост от степента на чувствителност на патогенните) и бъбречната функция на пациента (вж. също точки 4.4 и 5.1).

Възрастни и юноши

При пациенти с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс ≥90 ml/min) препоръчителните схеми на прилагане са:

500 mg/500 mg на всеки 6 часа ИЛИ

1 000 /1 000 mg на всеки 8 часа ИЛИ на всеки 6 часа

Препоръчително е инфекции, за които се подозира или е доказано, че се дължат на по-малко чувствителни щамове (като *Pseudomonas aeruginosa)* и много тежки инфекции (напр. при пациенти с неутропения и повишена температура) да се лекуват с 1 000 mg/1 000 mg, прилагани на всеки 6 часа.

Намаляване на дозата е необходимо, когато креатининовият клирънс е < 90 ml/min (вж.

Таблица 1)

Максималната дневна доза не трябва да надвишава 4 000 mg/4 000 mg за ден.

Бъбречно увреждане

За да се определи намалената доза при възрастни с увредена бъбречна функция:

1. Трябва да се избере общата дневна доза (напр. 2 000/2 000,3 000/3 000 или 4 000/4 000 mg), която обикновено е приложима при пациенти с нормална бъбречна функция.

2. От таблица 1 се определя съответната намалена схема на дозиране въз основа на креагининовия клирънс на пациента. За продължителността на инфузията вижте Начин на приложение).

*Таблица 1*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Креатнннновият клирънс (ml/ min) е:** | **Ако ОБЩАТА ДНЕВНА ДОЗА е: 2 000 mg/ден** | **Ако ОБЩАТА ДНЕВНА ДОЗА е: 3 000 mg/ден** | **Ако ОБЩАТА ДНЕВНА ДОЗА е: 4 000 mg/ден** |
|  |  |  |
| ≥90 (нормален) | 500 q6h | 1 000 q8h | 1000 q6h |
| **намалена доза (mg) за пациенти с бъбречно увреждане:** |
| <90-≥60 | 400 q6h | 500q6h | 750 q8h |
| < 60 - ≥30 | 300q6h | 500 q8h | 500 q6h |
| <30-≥15 | 200q6h | 500 q12h | 500 q12h |

Пациентите с креатининов клирънс <15 ml/min

Тези пациенти не трябва да получават ТИЕНАМ, освен ако през следващите 48 часа не бъдат включени на хемодиализа.

Пациенти на хемодиализа

При лечение на пациенти с креатининов клирънс <15 ml/min, които са на хемодиализа, използвайте дозата, препоръчителна за пациенти с креатининов клирънс от 15 до 29 ml/min (вж. таблица 1).

И имипенем, и циластатин се отстраняват от кръвообръщението при хемодиализа. ТИЕНАМ трябва да се

прилага след хемодиализата и на интервали от 12 часа след края на хемодиализата. Пациентите на хемодиализа, особено тези с анамнеза за заболявания на централната нервна система (ЦНС), трябва да са под строг контрол; приложението на ТИЕНАМ при пациенти на хемодиализа се препоръчва само тогава, когато ползата надвишава потенциалния риск за развитие на гърчове (вж. точка 4.4).

Понастоящем наличните данни са недостатъчни, за да се направят препоръки за употребата на ТИЕНАМ при пациенти на перитонеална диализа.

Чернодробно увреждане

При пациенти с увредена чернодробна функция не е необходима корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст с нормална бъбречна функция не е необходима корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация на възпаст ≥ 1 година

При педиатрични пациенти на възраст ≥ 1 година препоръчителната доза е 15/15 или 25/25 mg/kg/доза, прилагана на всеки 6 часа.

Препоръчително е инфекции, за които се подозира или е доказано, че се дължат на по-малко чувствителни щамове (като *Pseudomonas aeruginosa)* и много тежки инфекции (напр. При пациенти с неутропения и повишена температура) да се лекуват с 25/25 mg/kg, прилагани на всеки 6 часа.

Педиатрична популация на възраст < 1 година

Клиничните данни са недостатъчни, за да се дадат препоръки за прилагане при деца на възраст под 1 година.

Педиатрична популапия с бъбречно увреждане

Клиничните данни са недостатъчни, за са се дадат препоръки за прилагане при пациенти с увредена бъбречна функция (серумен креатинин > 2 mg/dl). Вижте точка 4.4.

### Начин на приложение

ТИЕНАМ трябва да се разтвори и след това да се разреди (вж. точки 6.2,6.3 и 6.6) преди приложение. Всяка доза от ≤ 500 mg/500 mg трябва да се прилага като интравенозна инфузия с продължителност 20 до 30 минути. Всяка доза > 500 mg/500 mg трябва да се влива в продължение на 40 до 60 минути. При пациенти, при които по време на инфузията се появи гадене, скоростта на вливане може да се намали.

## 4.3. Противопоказания

* Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
* Свръхчувствителност към друго карбапенемово антибактериално средство
* Тежка свръхчувствителност (напр. анафилактична реакция, тежка кожна реакция) към друго тип бета-лактамно антибактериално средство (напр. пеницилини или цефалоспорини).

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

При избора на имипенем/циластатин за лечение на даден пациент трябва да се взема под внимание уместността на използването на карбапенемово антибактериално средство, което зависи от фактори като тежест на инфекцията, честота на резистентност към други подходящи антибактериални средства и риск за селектиране на бактерии, резистентни към карбапенеми.

Свръхчувствителност

Съобщени са сериозни и понякога фатални реакции на свръхчувствителност (анафилактични) при пациенти на лечение с бета-лактами. По-голяма е вероятността за развитие на такива реакции при пациенти с анамнеза за чувствителност към множество алергени. Преди започване на лечение с ТИЕНАМ трябва внимателно да се проучат данните за реакции на свръхчувствителност в миналото към карбапенеми, пеницилини, цефалоспорини, други бета-лактами и други алергени (вж. точка 4.3). Ако се развие алергична реакция към ТИЕНАМ, лечението трябва незабавно да се преустанови. **Тежките анафилактични реакции изискват незабавно спешно лечение.**

Чернодробни

По време на лечението с имипенем/циластатин чернодробната функция трябва да се следи внимателно, поради риск от развитие на хепатотоксичност (като повишаване на трансаминазите, чернодробна недостатъчност и фулминантен хепатит).

Употреба при пациенти с чернодробно заболяване: при пациенти с предшестващо чернодробно заболяване, чернодробната функция трябва да се следи внимателно по време на лечение с имипенем/циластатин. Не е необходима корекция на дозата (вж. точка 4.2).

Хематология

По време на лечение с имипенем/циластатин може да се развие положителен директен или индиректен тест на Coombs.

Антибактериален спектър

Преди да се започне емпирично лечение, особено при животозастрашаващи състояния, трябва да се вземе предвид антибактериалният спектър на имипенем/циластатин. В допълнение, поради ограничената чувствителност към имипенем/циластатин на специфични патогени, свързани с развитието на т.нар. бактериални инфекции на кожата и меките тъкани, в тези случаи трябва да се подхожда с повишено внимание. Употребата на имипенем/циластатин не е удачна при лечението на този тип инфекции, освен ако патогенът вече не е установен и се знае, че е чувствителен, или съществува силно съмнение, че най-вероятният(те) *патоген(и) е (са)* чувствителни към лечението. Едновременното приложение с подходящо средство срещу MRSA може да е показано, когато MRSА инфекцията е подозирана или доказана да присъства в одобрената индикация. Едновременното приложение с аминогликозид може да е показано, когато инфекцията, причинена от *Pseudomonas aeruginosa* е подозирана или доказано присъства в одобрената индикация (вж. точка 4.1).

Взаимодействие с валпроева киселина

Не се препоръчва едновременното приложение на имипенем/циластатин и валпроева киселина/натриев валпроат (вж. точка 4.5).

Clostridioides difficile

При приложение на имипенем/циластатин, както и при приложение на почти всички антибактериални средства, има съобщения за развитие на колит, свързан с приложението на антибиотици и псевдомембранозен колит, който по тежест може да варира от лек до животозастрашаващ. Важно е тази диагноза да се има предвид при пациенти, развиващи диария по време на или след приложение на имипенем/циластатин (вж. точка 4.8). Трябва да се обмисли преустановяване на лечението с имипенем/циластатин и започване на специфично лечение за *Clostridioides difficile.* Не трябва да се прилагат лекарствени продукти, потискащи перисталтиката.

Менингит

ТИЕНАМ не се препоръчва за лечение на менингит.

Бъбречно увреждане

Имипенем-циластатин кумулира при пациенти с намалена бъбречна функция. Ако дозата не е адаптирана към бъбречната функция, може да се появят нежелани реакции, свързани с ЦНС, вижте точки 4.2 и 4.4 ,Дентрална нервна система“ в тази точка.

Централна нервна система

Има съобщения за нежелани реакции, свързани с ЦНС, като миоклонична активност, състояния на объркване или гърчове, особено при превишаване на препоръчаната доза, съобразена с телесното тегло и бъбречната функция. Съобщенията за подобни реакции са най-вече при пациенти с увреждания на ЦНС (напр. мозъчни лезии или анамнеза за гърчове) и/или компрометирана бъбречна функция, при които може да настъпи кумулиране на прилаганите количества. Ето защо, особено при такива пациенти, е необходимо стриктно придържане към препоръчителните схеми на дозиране (вж. точка 4.2). При пациентите с известно нарушение, свързано с гърчове трябва да се продължи антиконвулсивната терапия.

Особено внимателно трябва да се подхожда към неврологични симптоми или конвулсии при деца с известни рискови фактори за гърчове, както и при такива на съпътстващо лечение с лекарствени продукти, понижаващи прага за гърчове.

Ако се появят фокален тремор, миоклонус или гърчове, трябва да се преоцени неврологичният статус на пациента и да се започне антиконвулсивна терапия, ако не е започната такава. Ако симптомите, свързани с ЦНС продължат, дозата на ТИЕНАМ трябва да се намали или да се преустанови лечението.

Пациентите с креатининов клирънс < 15 ml/min не трябва да получават ТИЕНАМ, освен ако през следващите 48 часа не са на хемодиализа. Приложението на ТИЕНАМ при пациенти на хемодиализа се препоръчва само тогава, когато ползата надвишава потенциалния риск от развитие на гърчове (вж. точка 4.2).

Педиатрична популапия

Клиничните данни са недостатъчни, за да се препоръча употребата на ТИЕНАМ при деца на възраст под 1 година или педиатрични пациенти с увредена бъбречна функция (серумен креатинин > 2 mg/dl (вж. точка 4.4). Вижте също и .Централна нервна система” по-горе.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 37,6 mg натрий (1,6 mmol) на флакон, които са еквивалентни на 1,9 % от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен на СЗО. Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

## 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Има съобщения за развитие на генерализирани гърчове при пациенти, получавали ганцикловир и ТИЕНАМ. Тези лекарствени продукти не трябва да се използват едновременно, освен ако потенциалната полза не надвишава риска.

При приложение на валпроева киселина с карбапенемови средства има съобщения за намаление на нивата на валпроевата киселина, които може да паднат под терапевтичните стойности. Намалените нива на валпроевата киселина могат да доведат до недостатъчен контрол на гърчовете; ето защо не се препоръчва едновременното приложение на имипенем с валпроева киселина/натриев валпроат, а трябва да се обмисли употребата на алтернативна антибактериална или антиконвулсивна терапия (вж. точка 4.4).

Перорал ни антикоагуланти

Едновременното приложение на антибиотици с варфарин може да потенцира неговите антикоагулантните ефекти.

Има много съобщения за потенциране на ефектите на пероралните антикоагуланти, включително и на варфарин, при пациенти на едновременно лечение с антибактериални средства. Рискът може да варира в зависимост от подлежащата инфекция, възрастта и общото състояние на пациента, така че е трудно да се прецени до каква степен антибиотикът допринася за повишаването на INR (международно нормализирано съотношение). Препоръчва се по време на и за кратък период след едновременното приложение на антибиотици и перорални антикоагуланти INR да се контролира често.

Едновременното приложение на ТИЕНАМ и пробенецид води до минимално повишаване на плазмената концентрация и плазмения полуживот на имипенем. При едновременно приложение с пробенецид излъчването на активния (неметаболизиран) имипенем в урината се понижава до приблизително 60 % от приложената доза. Едновременното приложение на ТИЕНАМ и пробенецид води до удвояване на плазмената концентрация и полуживота на циластатин, но няма ефект върху излъчването на циластатин в урината.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

Липсват адекватни и добре контролирани проучвания за употребата на имипенем/циластатин при бременни жени.

Проучванията при бременни маймуни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хора не е известен.

По време на бременност ТИЕНАМ трябва да се използва само тогава, котата потенциалната полза оправдава потенциалния риск за фетуса.

### Кърмене

Имипенем и циластатин се екскретират в кърмата в малки количества. При перорално приложение резорбцията и на двете вещества е ниска. Поради това е малко вероятно кърмачето да е експонирано на значими количества. Ако се прецени, че употребата на ТИЕНАМ е необходима, трябва да се вземе предвид дали ползата от кърменето на детето надвишава потенциалните рискове.

### Фертилитет

Липсват данни за потенциалния ефект на лечението с имипенем/циластатин върху фертилитета при мъже и жени.

## 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Все пак някои от нежеланите реакции (като халюцинации, замайване, сънливост и световъртеж), свързани с приложението на този продукт, могат да нарушат способността на пациента за шофиране или работа с машини (вж. точка 4.8).

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

В клинични изпитвания, включващи 1 723 пациенти, лекувани с имипенем/циластатин интравенозно, най-често съобщаваните системни нежелани реакции, докладвани като възможно свързани с лечението, са гадене (2,0 %), диария (1,8 %), повръщане (1,5 %), обрив (0,9 %), треска (0,5 %), хипотония (0,4 %), гърчове (0,4 %) (вж. точка 4.4), замайване (03 %), пруритус (0,3 %), уртикария (0,2 %), сънливост (0,2 %). Също така, най-често съобщаваните локални нежелани реакции са флебит/тромбофлебит (3,1 %), болка на мястото на инжектиране (0,7 %), еритем на мястото на инжектиране (0,4 %) и индурация на вените (0,2 %). Чести са съобщенията и за повишаване на серумните концентрации на трансаминазите и алкалната фосфатаза.

От клиничните проучвания или постмаркетинговия опит има съобщения за изброените по-долу нежелани реакции.

Всички нежелани реакции са изброени по системо-органен клас и честота: много чести (≥ 1/10), чести (≥ 1/100 до < 1/10), нечести (≥1/1 000 до < 1/100), редки (≥ 1/10 000 до <1/1 000), много редки (< 1/10 000) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Във всяко групиране по честота, нежеланите реакции се подреждат в низходящ ред на сериозност.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Системо-органен клас** | **Честота** | **Събитие** |
| Инфекции и инфестации | Редки | псевдомембранозен колит, кандидоза |
| Много редки | гастроентерит |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | Чести | еозинофилия |
| Нечести | панцитопения, неутропения, левкопения, тромбоцитопения, тромбоцитоза |
| Редки | агранулоцигоза |
| Много редки | хемолитична анемия, костно-мозъчна супресия |
| Нарушения на имунната система | Редки | анафилактични реакции |
| Психични нарушения | Нечести | психични нарушения, включително халюцинации и състояния на обърканост |
| Нарушения на нервната система | Нечести | гърчове, миоклонална активност, замайване, сомнолентност |
| Редки | енцефалопатия, паресгезии, фокален тремор, извратен вкус |
| Много редки | влошаване на миастения гравис, главоболие |
| С неизвестна честота | възбуда, дискинезия |
| Нарушения на ухото и лабиринта | Редки | загуба на слуха |
| Много редки | световъртеж, тинитус |
| Сърдечни нарушения | Много редки | цианоза, тахикардия, палпитации |
| Съдови нарушения | Чести | тромбофлебит |
| Нечести | хипотония |
| Много редки | зачервяване |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | Много редки | диспнея, хипервентилация, болка във фаринкса |
| Стомашно-чревни нарушения | Чести | диария, повръщане, гаденеСвързаните с приложение на лекарствени продукти гадене и/или повръщане изглежда се наблюдават по-често при пациенти с гранулоцитопения, лекувани с ТИЕНАМ, отколкото при такива без гранулоцитопения |
| Редки | оцветяване на зъбите и/или езика |
| Много редки | хеморагичен колит, болка в корема, парене зад гръдната кост, глосит, хипертрофия на палилите на езика, повишено слюноотделяне |
| Хепатобилиарни нарушения | Редки | чернодробна недостатъчност, хепатит |
| Много редки | фулминантен хепатит |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Чести | обрив (напр. екзантемен) |
| Нечести | уртикария, пруритус |
| Редки | токсична епидермална некролиза, ангиоедем, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит |
| Много редки | хиперхидроза, промяна на структурата накожата |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Много редки | полиартралгии, болки в торакалната част на гръбначния стълб |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | Редки | остра бъбречна недостатъчност, олигурия/анурия, полиурия, промяна в цвета на урината (безвредна и не трябва да се бърка в с хематурия)Трудно е да се оцени ролята на ТИЕНАМ в развитието на нарушения на бъбречната функция, тъй като обикновено са налице фактори, предразполагащи към развитие на пре-ренална азотемия или нарушения на бъбречната функция |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | Много редки | вагинален сърбеж |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Нечести | треска, локална болка и индурация на мястото на инжектиране, ернгем на мястото на инжектиране |
| Много редки | чувство на дискомфорт в гърдите, астения/слабост |
| Изследвания | Чести | повишаване на серумните трансаминази, повишаване на серумната алкална фосфатаза |
| Нечести | положителен директен тест на Coombs, удължаване на протромбиновото време, увеличение на концентрацията на хемоглобина, повишаване на серумния билирубин, увеличение на серумния креатинин, повишени нива на урея в кръвта |

*Педиатрична популация* (на възраст ≥ 3 месеца,)

Нежеланите реакции, за които има съобщения от проучвания при 178 педиатрични пациенти на възраст >3 месеца, са сходни с нежеланите реакции, съобщавани при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул.,Дамян Груев“ № 8,1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## 4.9. Предозиране

Симптомите, които могат да се развият при предозиране, са сходни с профила на нежеланите реакции; могат да включват гърчове, объркване, тремор, гадене, повръщане, хилотония, брадикардия. Няма налична специфична информация за лечение на предозирането на ТИЕНАМ. Имипенем/циластатин натрий се диализира. Въпреки това, ползата от тази процедура в условията на предозиране не е известна.

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антибактериални средства за системно приложение, карбапенеми, АТС код: J01D Н51

Механизъм на действие

ТИЕНАМ се състои от два компонента: имипенем и циластатин натрий в тегловно съотношение 1:1.

Имипенем, също известен като N-формимидоил тиенамицин, е полусинтетично производно на тиенамицин, изходно съединение, произведено от филаментозна бактерия *Streptomyces cattleya.*

Имипенем осъществява бактерицидната си активност чрез инхибиране на синтеза на бактериалната клетъчна стена на Грам-положителните и Грам-отрицателните бактерии, като се свързва с пеницилин-свързващите протеини (PBPs).

Циластатин-натрий е конкурентен, обратим и специфичен инхибитор на дехидропептидаза-I, бъбречният ензим, който метаболизира и инактивира имипенем. Той е лишен от собствена антибактериална активност и не засяга антибактериалната активност на имипенем.

Фармакокинетично/фармакодинамична (PK/PD) зависимост

Подобно на останалите бета-лактамни антибактериални средства, най-добра корелация с ефекта на имипенем показва времето, през което концентрацията му надвишава MIC (Т>М1С).

Механизъм на резистентност

Резистентността към имипенем може да се дължи на:

* Понижена пропускливост на външната мембрана на Грам-отрицателните бактерии (поради намалена продукция на порини)
* Имипенем може да се извежда активно от клетката посредством еферентна помпа
* Намален афинитет на PBPs към имипенем
* Имипенем е устойчив на хидролиза от повечето бета-лактамази, включително и от пеницилинази и цефалоспоринази, продуцирани от Грам-положителни и Грам-отрицателни бактерии, с изключение на относително редките карбапенем-хидролизиращи бета-лактамази. Щамовете, резистентни на други карбапенеми, като цяло са резистентни и на имипенем. Не съществува специфична кръстосана резистентност между имипенем и хинолонови, аминогликозидни, макролидни и тетрациклинови средства.

Гранични стойности

Граничните стойности на EUCAST за MIC на имипенем са както следва (v 10,0 валидна от 2010-01-01):

|  |  |
| --- | --- |
| **Група организми** | **Минимални инхибиращи концентрации (mg/1)** |
| **Чувствителни** ≤ | **Резистентни >** |
| *Enterobacterales* | 2 | 4 |
| *Enterobacterales1 (Morganella morganii, Proteus* spp, и *Providencia* spp.) | 0,001 | 4 |
| *Pseudomonas* spp. | 0,001 | 4 |
| *Acinetobacter spp.* | 2 | 4 |
| *Staphylococcus spp.* | В зависимост от чувствителността към цефокситин |
| *Enterococcus spp.* | 0,001 | 4 |
| *Streptococcus* А, В, C, G | В зависимост от чувствителността към бензилпеницилин |
| *Streptococcus pneumoniae* | 2 | 2 |
| Стрептококи от групата Viridans | 2 | 2 |
| *Haemophilus influenzae* | 2 | 2 |
| *Moraxalla catarrhalis2* | 2 | 2 |
| Грам-положителни анаероби, c изключение на *Clostridioides difficile* | 2 | 4 |
| Грам-отрицателни анаероби | 2 | 4 |
| *Burkholderia pseudomallei* | 2 | 2 |
| Неспецифично свързани гранични стойности3 | 2 | 4 |

1Характерната ниска активност на имипенем срещу *Morganella morganii, Proteus* spp. и *Providencia* spp. изисква висока експозиция на имипенем.

2Нечувствителните изплати са редки или все още не са съобщени. Идентифицирането и резултатът от изпитването за антимикробна чувствителност на всеки такъв изолат трябва да бъдат потвърдени и изолатът да бъде изпратен в референтна лаборатория.

3Не-свързаните с вида гранични стойности се определят главно въз основа на PK/PD данни и не зависят от разпределението на MIC на определен вид. Те са предназначени за използване само при видове, които не са посочени във видово-специфичните гранични стойности или бележките под линия.

Чувствителност

При определени видове честотата на придобитата резистентност може да варира според географското местоположение и времето на изолиране, като е желателно получаването на информация за локалната резистентност, особено при лекуване на тежки инфекции. При нужда трябва да се търси съвет от специалист, ако локалната честота на резистентност е такава, че поне при определени инфекции ползата от средството е съмнителна.

|  |
| --- |
| **Обичайно чувствителни видове:** |
| **Грам-положителни аеробн:***Enterococcus faecalis**Staphylococcus aureus* (метицилин-чувствителни)\*Коагулазо-отрицателни *Staphylococcus* (метицилин-чувствителни)*Streptococcus agalactiae**Streptococcus pneumoniae**Streptococcus pyogenes*Групата на *Streptococcus viridans* |
| **Грам-отрицателни аеробн:***Citrobacter freundii**Enterobacter aerogenes* *Enterobacter cloacae* *Escherichia coli**Haemophilus influenzae* *Klebsiella oxytoca* *Klebsiella pneumoniae* *Moraxella catarrhalis* *Serratia marcescens* |
| **Грам-положителни анаероби:***Clostridium perfringens\*\** *Peptostreptococcus* spp.\*\* |
| **Грам-отрицателни анаероби:***Bacteroides fragilis*Грулата на *Bacteraides fragilis* *Fusobacterium* spp.*Porphyromonas asaccharofytica* *Prevotella* spp.*Veillonella* spp. |
| **Видове, при които придобитата резистентност може да представлява проблем:** |
| **Грам-отрицателни аеробн:***Acinetobacter calcoaceticus baumannii* комплекс*Pseudomonas aeruginosa* |
| **Видове c присъща резистентност:** |
| **Грам-положителни аеробн:***Enterococcus faecium* |
| **Грам-отрицателни аеробн:**Някои щамове *Burkholderia cepacia* комплекс*Legionella* spp.*Stenotrophomonas maltophilia* (известен в миналото като *Xanthomonas maltophilia\** а преди това - като *Pseudomonas maltophilia)* |
| **Други:** |
| *Chlamydia* spp.*Chlamydophila* spp.*Mycoplasma* spp.*Ureoplasma urealyticum* |

\*Всички метицилин-резистентни стафилококи са резистентни на имипенем/циластатин.

\*\* Използват видово-неспецифичните гранични стойности на EUCAST.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

Имипенем

### *Абсорбция*

При здрави доброволци интравенозната инфузия на ТИЕНАМ е продължителност 20 минути води до достигане на пикови плазмени концентрации на имипенем от 12 до 20 μg/ml при приложение на доза от 250 mg/250 mg, от 21 до 58 μg/ml при приложение на доза от 500 mg/500 mg и от 41 до 83 μg/ml при приложение на доза то 1 000 mg/1 000 mg. Средните пикови плазмени концентрации на имипенем след приложение на 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg и 1 000 mg/1 000 mg са съответно 17,39 и 66 μg/ml. При тези дози плазмените нива на имипенем спадат до 1 μg/ml или по-малко за четири до шест часа.

### *Разпределение*

При хора свързването на имипенем със серумните протеини е приблизително 20 %.

### *Биотрансформация*

При самостоятелно приложение, имипенем се метаболизира в бъбреците от дехидропептидаза-L Процентът, който се открива в урината, е индивидуален и варира между 5 и 40 % от приложената доза, като в няколко проучвания средният процент е 15-20 %.

Циластатин е специфичен инхибитор на дехидропептидаза-I и инхибира ефикасно метаболизирането на имипенем, като по този начин едновременното приложение на имипенем и циластатин позволява достигането на терапевтични антибактериални нива на имипенем като в урината, така и в плазмата.

### *Елиминиране*

Плазменият полуживот на имипенем е един час. Приблизително 70 % от приложения антибиотик се открива непроменен в урината до десет часа, като след този срок не се открива имипенем в измерима концентрация. При приложение на ТИЕНАМ в доза 500 mg/500 mg, уринната концентрация на имипенем надвишава 10 μg/ml в продължение на до осем часа. Останалата част от приложената доза се открива в урината като метаболити без антибактериална активност, докато елиминирането на имипенем с изпражненията на практика е равно на нула.

При приложение на ТИЕНАМ през шест часа, при пациенти с нормална бъбречна функция, не се установява кумулиране на имипенем в плазмата или урината.

Циластатин

### *Абсорбция*

Пиковите плазмени концентрации на циластатин след интравенозна инфузия на ТИЕНАМ с продължителност 20 минути варират от 21 до 26 μg/ml при приложение на доза от 250 mg/250 mg, от 21 до 55 μg/ml при приложение на доза от 500 mg/500 mg и от 56 до 88 μg/ml при приложение на доза от 1 000 mg/1 000 mg. Средните пикови плазмени концентрации на циластатин след приложение на дози от 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg и 1 000 mg/1 000 mg са съответно 22,42 и 72 μg/ml.

### *Разпределение*

При хора свързването на циластатин със серумните протеини е приблизително 40 %.

### *Биотрансформация и елиминиране*

Плазменият полуживот на циластатин е приблизително един час. Приблизително 70-80 % от приложената доза циластатин се открива непроменена в урината до 10 часа след приложението на ТИЕНАМ. След този срок не се открива циластатин. Приблизително 10 % се открива като N-ацетил метаболит, който проявява инхибиторна активност срещу дехидропептидазата сравнима с тази на циластатин. Активността на бъбречната дехидропептидаза-1 се възстановява скоро след елиминирането на циластатин от кръвообращението.

Фармакокинетика при специални популации

Бъбречна недостатъчност

След интравенозно приложение на единична доза от 250 mg/250 mg ТИЕНАМ площта под кривата (AUC) на имипенем се увеличава съответно 1,1 пъти, 1,9 пъти и 2,7 пъти при индивиди с леко (креатининов клирънс (CrCL) 50-80 ml/min/1,73 m2), умерено (CrCL 30-< 50 ml/min/1,73 m2) и тежко (CrCL <30 ml/min/1,73 m2) бъбречно увреждане, в сравнение с тази при хора с нормална бъбречна функция (CrCL >80 ml/min/1,73 m2), a AUC на циластатин се увеличава съответно 1,6 пъти, 2,0 пъти и 6,2 пъти при индивиди с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане в сравнение с тази при индивиди с нормална бъбречна функция. След еднократно интравенозно приложение на ТИЕНАМ 250 mg/250 mg 24 часа след хемодиализа, AUC на имипенем и циластатин са съответно 3,7 пъти и 16,4 пъти по-големи, в сравнение с тези при индивиди с нормална бъбречна функция. При интравенозно приложение на ТИЕНАМ излъчването на имипенем и циластатин в урината, бъбречният им клирънс и плазменият им клирънс намаляват с влошаване на бъбречната функция. При пациенти с увредена бъбречна функция е необходима корекция на дозата (вж. точка 4.2).

Чернодробна недостатъчност

Фармакокинетиката на имипенем при пациенти с чернодробна недостатъчност не е установена. Поради ограниченото чернодробно метаболизиране на имипенем не се очаква чернодробната недостатъчност да оказва ефект върху фармакокинетиката на имипенем. Поради това при пациенти с чернодробно увреждане не е необходима корекция на дозата (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

При педиатрични пациенти (на възраст от 3 месеца до 14 години) средният клирънс и обемът на разпределение (Vdss) на имипенем са по-високи с приблизително 45 %, отколкото при възрастни. AUC за имипенем след приложение на имипенем/циластатин при педиатрични пациенти в доза 15/15 mg/kg телесно тегло е по-голяма приблизително с 30 %, отколкото при възрастни след приложение в доза 500 mg/500 mg. При деца експозицията след по-високата доза - 25/25 mg/kg имипенем/циластатин, е с 9 % по-висока от експозицията при възрастни след приложение на доза от 1 000 mg/1 000 mg.

Старческа възраст

При здрави доброволци в старческа възраст (65 до 75-годишна възраст с нормална за възрастта бъбречна функция) фармакокинетиката след еднократно интравенозно приложение на ТИЕНАМ в доза 500 mg/500 mg с продължителност на инфузията 20 минути съответства на очакваната при пациенти с леко бъбречно увреждане, при които не се смята за необходимо да се коригира дозата. Средният плазмен полуживот на имипенем и циластатин е съответно 91 ± 7,0 минути и 69 ± 15 минути. Многократното прилагане не оказва ефект върху фармакокинетиката нито на имипенем, нито на циластатин, не се наблюдава и кумулиране на имипенем/циластатин (вж. точка 4.2).

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

Проучванията при животни показват, че токсичността на имипенем е ограничена в бъбреците. Едновременното приложение на имипенем и циластатин в съотношение 1:1 при зайци и маймуни предотвратява развитието на нефротоксичните ефекти на имипенем. Наличните данни говорят, че циластатин предотвратява развитието на нефротоксични ефекти на имипенем чрез блокиране на навлизането му в тубулните клетки.

Проучване за тератогенен ефект при бременни маймуни cynomologus, на които е прилаган имипенем/циластатин натрий в доза 40/40 mg/kg/дневно (болус интравенозна инжекция), показва развитие на майчина токсичност, включваща повръщане, загуба на апетит, загуба на тегло, диария, аборт, а в някои случаи - и смърт. При приложение на имипенем/циластатин натрий (в доза приблизително 100/100 mg/kg/дневно или приблизително 3 пъти по-високи от обичайната препоръчителна дневна интравенозна доза за хора) на бременни маймуни cynomologus като интравенозна инфузия, със скорост съответстваща на клиничната употреба на продукта при хора, се установява минимална непоносимост от страна на майката (единични случаи на повръщане), без случаи на смърт на майката, без данни за тератогенен ефект, но с повишаване на честотата на загуба на ембриона в сравнение с тази в контролните групи (вж. точка 4.6).

Не са провеждани дългосрочни проучвания при животни за оценка на карциногенния потенциал на имипенем/циластатин.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Мерк Шари и Доум България ЕООД

Бул. "Никола Вапцаров" №55, ЕКСПО 2000, ет.1

Източно крило, Сектори В1&В2

район Лозенец

София 1407, България

тел.: 02/819 3737

факс: 02/862 5196

имейл: info-msdbg@merck.com

# 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. №20020312

# 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 03 април 2002 г.

Дата на последно подновяване: 12 юли 2013 г.

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА